

单级四极杆液质联用仪LCMS-2020对药物合成过程及成品质量的监控

LCMS-015

摘要：通过对药物合成中的质量控制要求及其特点的研究，本文选择了单级四极杆液质联用仪LCMS-2020进行了合成过程实时监控和成品质量监控的应用。试验过程操作简单、判断准确，从而为药物合成用户对液质联用仪的选择提供了事实依据。

关键词：单级四极杆液质联用仪 药物合成监控

药物是预防、治疗、诊断疾病和帮助机体恢复正常机能的物质。药品质量的优劣直接影响到药品的安全性和有效性，关系到用药者的健康与生命安危。因此，必须运用有效手段，通过各个环节全面保证、控制与提高药品的质量。目前对大多数药物进行的质量控制都是针对成品而进行的，对于制备过程中的质量监测则显得相对薄弱。然而制药过程中的质量控制是全面质量控制的重要组成部分，控制原料化合物、中间体、半成品制剂等的质量和药品生产的各个环节是保证和提高药品质量的重要前提。

液相色谱质谱联用仪集HPLC的高分离能力与MS的高灵敏度、高专属性及结构解析能力等优点于一体，而被广泛地应用于制药过程质量控制。目前各行业用户使用比较多的液相色谱质谱联用仪有单四级杆质谱和三重四级杆质谱，后者因为具有化合物结构分析和更高的选择性、检测限，从而越来越受到用户的青睐。但药物合成不同于其它行业，具有合成路线清楚，需检测成分已知的特点，在此种情况，使用单四级杆质谱仪的定性功能已可满足监控要求，同时，其操作简便，性价比突出的特点也更适合于生产部门使用。

本文使用岛津LCMS-2020(单级四极杆液质联用仪)进行了制药过程中实时监控和成品质量监控试验。

I. LCMS-2020对新型药物CT-3合成过程的实时监控

CT-3的合成中有以下中间路线，使用LCMS-2020，对各步的反应液进行检测，以了解各步的反应程度，从而提高最终产品的质量。

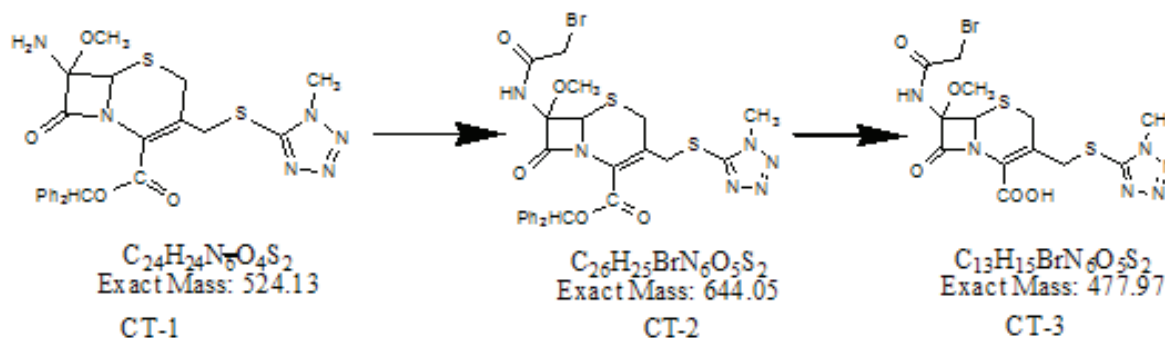


图1 CT-3的合成路线

1. 材料与方法

1.1 试剂与仪器

1.1.1 试剂

四氢呋喃、乙腈和纯水，HPLC级。样品：CT-3合成反应液

1.1.2 仪器

Shimadzu LCMS-2020系统，包括LC-20AD×2(输液泵)，SIL-20AC(自动进样器)，CTO-20AC(柱温箱)，SPD-20AV(紫外检测器)，CBM-20A(控制器)，DGU-20A3(在线脱气机)，LCMS-2020(质谱检测器)，LCMS Solution V5.1版软件(色谱工作站)。

1.2 色谱条件

色谱柱：Shim-pack VP-ODS 150×2.0 mm，5 μm；流速：0.2 mL/min，进样量：5 μL；流动相：水/乙腈/四氢呋喃=50/40/10 (V/V/V)；柱温：40℃

1.3 质谱条件

离子源：ESI(-)，DL设为250℃，Heat block设为220℃，雾化气流速1.5 L/min，干燥气流速15 L/min，离子源电压：-3.5 kV；检测器电压-1.0 kV。SIM(-)模式采集，监测离子为：477、523、643

2. 结果

样品检测结果如下：

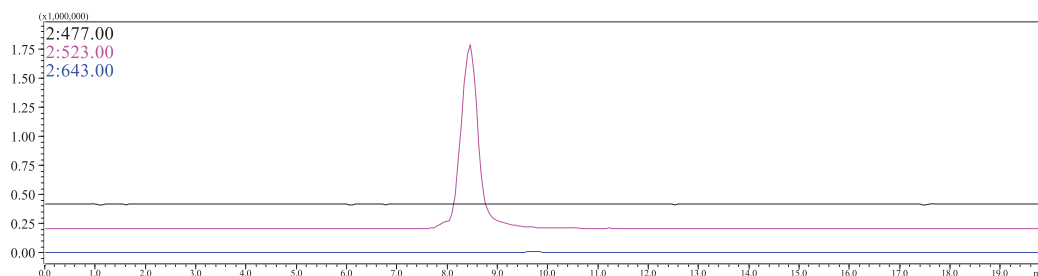


图2 CT-1(m/z 523)的EIC图

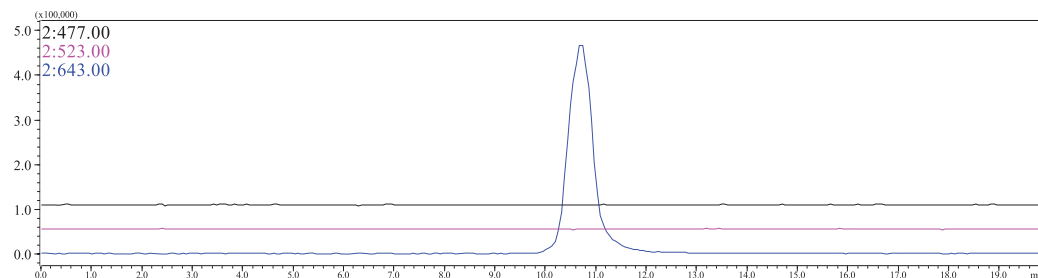


图3 CT-1到CT-2(m/z 644)的合成反应液的EIC图

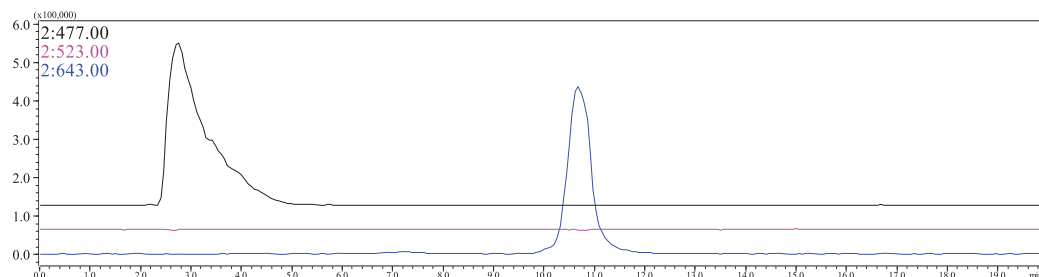
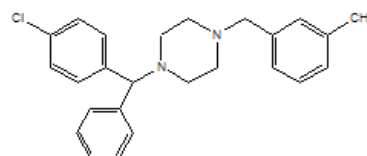


图4 CT-2 到 CT-3(m/z 477)的降解产物的 EIC 图

从EIC图上看, CT-1到CT-2的反应完全, 没有反应物CT-1(m/z 523)的存在, CT-2到CT-3的反应不完全, 有反应物CT-2(m/z 643)的存在。

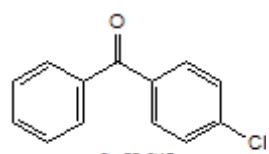
II. LCMS-2020对美克洛嗪成品质量监控

美克洛嗪是组胺受体的拮抗剂, 适用于各种皮肤粘膜过敏疾病。根据美克洛嗪的合成路线, 成品中可能含有以下三种杂质。使用LCMS-2020, 可对成品中的杂质进行鉴别。

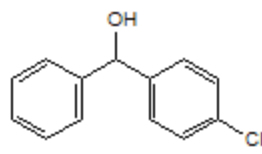


$C_{22}H_{25}ClN_2$
Exact Mass: 390.1863

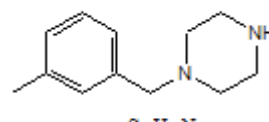
图5 美克洛嗪的分子结构



4-氯二苯甲酮(RC1)



4-氯二苯甲醇(RC2)



1-(3-甲基苯基)哌嗪(RC3)

图6 美克洛嗪可能杂质的分子结构

1. 材料与方法

1.1 试剂与仪器

试剂: 甲醇、乙腈和纯水, HPLC级; 醋酸铵: 优级纯; 样品: 美克洛嗪成品溶液

Shimadzu LCMS-2020液质联用系统, 具体配置为DGU-20A3(在线脱气机), 2×LC-20AD(输液泵), SIL-20AC(自动进样器), CTO-20AC(柱温箱), CBM-20A(系统控制器), SPD-20A(紫外检测器), LCMS-2020(质谱检测器), LCMS Solution V5.1版软件(色谱工作站)。

1.2 色谱条件

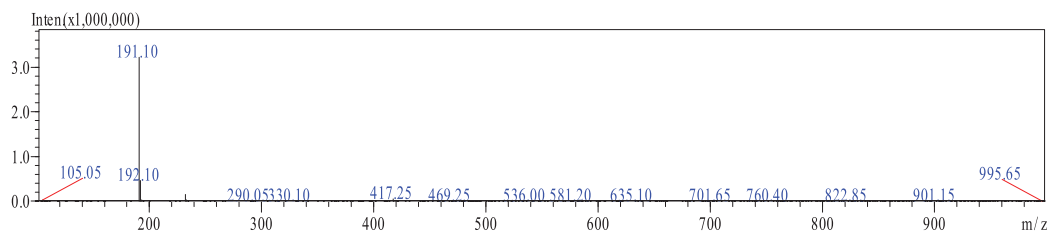
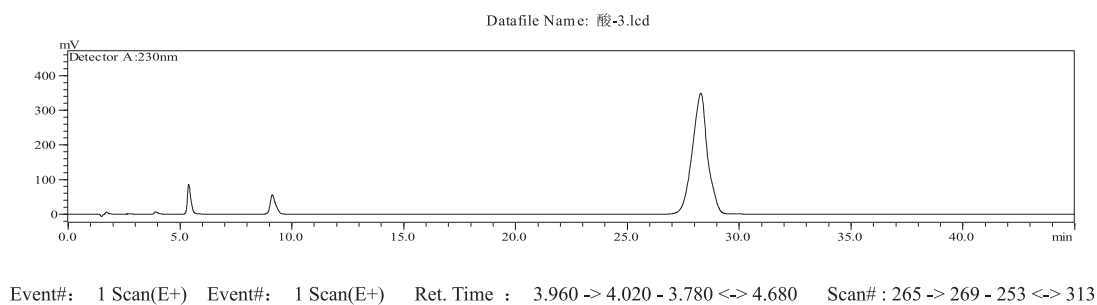
色谱柱: SEPAX GP-phenyl 150 mm×4.6 mm, 5 μm; 流动相: 甲醇/乙腈/NH₄AC(0.01 N)=30/30/40; 流速: 1.0 mL/min(分流后进质谱); 柱温: 40℃; 紫外检测波长: 230 nm

1.3 质谱条件

离子源: ESI(+), DL设为250℃, Heat block设为220℃, 雾化气流速1.5 L/min, 干燥气流速15 L/min, 正负离子同时扫描, 检测器电压-1.0 kV。SCAN模式采集范围m/z 100-1000

2. 结果

从色谱图上看, 美克洛嗪成品中有一杂质在3.9分钟出峰, 因为没有标准品, 所以无法辨别是哪种杂质。



通过质谱分析, 可得到该峰的分子离子峰m/z 191.1, 从而明确地得出该峰为1-(3-甲基苯基)哌嗪的结论。

3. 结论

通过反应过程实时监控和成品杂质鉴定两例, 说明了单级四极杆质谱在药品质量控制中的应用。单级四极杆质谱操作简单, 性价比高, 非常适合已知合成路线, 已知检测成分的各部门质量控制使用。